



## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Translation

Applicant's or agent's file reference NGFdose	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR2003/003193	International filing date (day/month/year) 28 octobre 2003 (28.10.2003)	Priority date (day/month/year) 28 octobre 2002 (28.10.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G01N 33/574		
Applicant BIOMÉRIEUX		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05 mai 2004 (05.05.2004)	Date of completion of this report 09 December 2004 (09.12.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR2003/003193

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-26, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the claims, Nos. 1-22, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/6-6/6, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR2003/003193

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☒ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

See supplementar sheet

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. 1-16

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 03/03193

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV. 3

**Lack of unity of invention**

1. This Authority considers that the present application contains independent claims which concern the following two inventions:

Invention 1: Claims 1 to 16 concern a process for the *in vitro* diagnosis of breast cancer, characterized in that it consists in determining the presence of NGF, and the use of this method.

Invention 2: Claims 17 to 22 concern the use of an NGF "binding partner" (?) or of an NGF "inhibitor" for preparing a drug (?).

2. The present application concerns two inventions not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, since, although the feature which appears to be a special technical feature within the meaning of PCT Rule 13.2, linking the claims of the first invention (claims 1 to 16), is the correlation of NGF and breast cancer, this feature does not appear in claims 17 to 22. In fact, claims 17 to 22 concern the use of an NGF "binding partner" (?) or NGF "inhibitor" for preparing a drug (?) for which no characterization is provided, and which is thus implicitly used for treating any illness.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 03/03193

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3

The above analysis shows that neither the special technical features in the groups of inventions nor the objective problems to be solved by these inventions are identical or correspond and that no general inventive concept links the groups of inventions.

Therefore the present application does not meet the unity of invention requirements of PCT Rule 13.1 and 13.2.

3. Since the applicant failed to respond to the invitation to restrict the claims or pay additional fees, the international preliminary examination report is established for the first invention mentioned in point 1 above.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 03/03193

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-16	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-16	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-16	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations****1. Reference is made to the following documents:**

D1: US-A-6 008 003, 28 December 1999

D2: WO 94/06935 A, 31 March 1994, cited in the application

D3: Tagliabue E. et al.: "Nerve growth factor cooperates with p185HER2 in activating growth of human breast carcinoma cells." J. Biol. Chem., vol. 275, no. 8, 25 February 2000, pages 5388-5394

D4: Descamps S. et al.: "Nerve growth factor stimulates proliferation and survival of human breast cancer cells through two distinct signaling pathways." J. Biol. Chem., vol. 276, no. 21, 25 May 2001, pages 17864-17870

D5: Descamps S. et al.: "Expression of nerve growth factor receptors and their prognostic value in human breast cancer." Cancer Res., vol. 61, 1 June 2001, pages 4337-4340

D6: Descamps S. et al.: "Nerve growth factor is mitogenic for cancerous but not normal human breast epithelial cells." J. Biol. Chem., vol. 273, no. 27, 3 July 1998, pages 16659-16662

2. **Novelty** - PCT Article 33(1) and (2):

2.1 D1 describes a method for the diagnosis or therapeutic aftercare of renal cancer by assaying the concentration of proteins soluble in urine, such as NGF (example 2; figure 3), in urine samples. D1 does not mention breast cancer.

D2 discloses methods of detecting and treating precancerous or cancerous conditions of the prostate by assaying NGF-R levels in a biological sample (biopsy). D2 does not mention breast cancer.

D3 demonstrates the cooperation between NGF and p185HER2 in the activation of cancerous breast cells. D3 mentions only the detection of the expression of trkA mRNA in cancerous cells, suggesting that NGF plays a role in the progression of breast cancer (page 5391). That document does not suggest that NGF can be assayed in a biological sample.

D4 discloses the findings that cancerous breast cells express two different NGF-Rs.

D5 describes the determining of the expression of NGF-R mRNA in tumour biopsies and proposes its use for diagnostic ends.

2.2 The method for the *in vitro* diagnosis of breast cancer by the assaying of NGF in a biological sample to which claims 1 to 16 relate can be considered novel.

3. **Inventive step** - (PCT Article 33(1) and (3)):

3.1 D1, which is considered the closest prior art document, describes the same method as claims 1 to 16 for the diagnosis of cancer by assaying NGF but in the case of *bladder cancer*. The problem addressed by the present invention can thus be considered that of finding an alternative use for the assaying of NGF levels for diagnostic purposes.

3.2 The available prior art documents contain nothing to suggest that *breast cancer* be diagnosed by determining the presence of NGF. D6 demonstrates that NGF is mitogenic for breast cancer cells but has no effect on non-cancerous breast cells. The applicant notes that D6 "in no way suggests that NGF might be used as a diagnostic marker".

However, the conclusion of the authors of D6 is explicitly the following:

"Our finding that NGF is a mitogenic factor for human breast cancer cells and not for normal breast epithelial cells strongly suggests that this factor is involved in the growth of human breast tumors. Little is known at present about NGF expression and function in mammary gland, and our present data indicate the need to further explore the role played by NGF in breast carcinogenesis. A better understanding of NGF function in breast cancer should open new perspectives for the detection, prognosis and treatment of this pathology." (page 16662, column 1, last ten lines).



Therefore, in view of the information provided and conclusions drawn from D6, the opinion that it is conventional technical procedure for a person skilled in the art to combine all the features of claim 1 is upheld.

Independent claims 1 and 16 therefore cannot be considered to involve an inventive step.

- 3.3 Dependent claims 2 to 15 do not contain any features which, combined with those in any of the claims to which they refer, might define subject matter that would meet the PCT inventive step requirements.

4. **Industrial applicability** - PCT Article 33(1) and (4):

The subject matter of claims 1 to 16 can be considered to have industrial applicability.

5. **P document:**

Since claims 1 to 16 enjoy the priority right of the filing date of the priority document (i.e. 28 October 2002), the document *Dollé et al., Oncogene (2003)22: 5592-5601*, published after the priority date, but before the filing date of the present application, is not considered relevant.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 03/03193

## VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. The applicant should note that features following the word "preferably" in claims 6, 10 and 15 are considered preferred features which have no restrictive effect on the claims in question (PCT Article 6).

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 10 DEC 2004

WIPO PCT

## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire International (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande Internationale No. PCT/FR 03/03193	Date du dépôt International (jour/mois/année) 28.10.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 28.10.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB G01N33/574		
Déposant BIOMERIEUX et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
- ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- I ☒ Base de l'opinion
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☒ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 05.05.2004	Date d'achèvement du présent rapport 09.12.2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Giry, M N° de téléphone +49 89 2399-7328 

PCT/FR 03/03193

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/03193

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**IV. Absence d'unité de l'invention**

1. En réponse à l'invitation à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles, le déposant a :

- ☐ limité les revendications.  
☐ payé des taxes additionnelles.  
☐ payé des taxes additionnelles sous réserve.  
☒ ni limité les revendications ni payé des taxes additionnelles.

2. ☐ L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime qu'il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité d'invention et décide, conformément à la règle 68.1, de ne pas inviter le déposant à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles.

3. L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime que, aux termes des règles 13.1, 13.2 et 13.3,

- ☐ il est satisfait à l'exigence d'unité de l'invention.  
☒ il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité de l'invention, et ce pour les raisons suivantes :

**voir feuille séparée**

4. En conséquence, les parties suivantes de la demande internationale ont fait l'objet d'un examen préliminaire international lors de la formulation du présent rapport :

- ☐ toutes les parties de la demande.  
☒ les parties relatives aux revendications nos 1-16 .

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

- |  |      |                |      |
|--|------|----------------|------|
| 1. Déclaration                         |      |                |      |
| Nouveauté                              | Oui: | Revendications | 1-16 |
|  | Non: | Revendications |      |
| Activité inventive                     | Oui: | Revendications |      |
|  | Non: | Revendications | 1-16 |
| Possibilité d'application industrielle | Oui: | Revendications | 1-16 |
|  | Non: | Revendications |      |

2. Citations et explications

**voir feuille séparée**

**Concernant le point IV**

**Absence d'unité de l'invention**

1. Cette Administration considère que la présente demande contient des revendications indépendantes qui ont trait aux deux inventions suivantes:

Invention 1 :    Revendications 1-16 concernant un procédé de diagnostic *in vitro* du cancer du sein caractérisé en ce qu'il consiste à déterminer la présence du NGF, et l'utilisation dudit procédé.

Invention 2:    Revendications 17-22 concernant l'utilisation d'un "partenaire de liaison" (?) du NGF ou d'un "inhibiteur" du NGF pour la préparation d'un médicament (?).

2. La présente demande porte sur deux inventions non liées entre elles de telle sorte qu'elles ne formeraient qu'un seul concept inventif général, comme le requiert la Règle 13.1 PCT, car alors que l'élément qui apparaît comme l'élément technique particulier au sens de la Règle 13.2 PCT qui lie ensemble les revendications de la première invention (revendications 1-16) est la corrélation du *NGF* au *cancer du sein*, cet élément n'est pas présent dans les revendications 17-22. En effet, les revendications 17-22 concernent l'utilisation d'un "partenaire de liaison" (?) du NGF ou d'un "inhibiteur" du NGF pour la préparation d'un médicament (?) pour lequel toute caractérisation a été omise, et est donc implicitement utilisé pour traiter n'importe quelle maladie.

L'analyse ci-dessus montre que ni l'élément technique particulier des groupes d'invention ni les problèmes objectifs à résoudre par ces inventions ne sont identiques ou correspondants, et qu'aucun concept inventif général ne lie entre eux les groupes d'inventions.

La présente demande ne remplit donc pas les conditions d'unité d'invention énoncées dans les Règles 13.1 PCT et 13.2 PCT.

3. Puisque la Demanderesse n'a pas répondu à l'invitation à limiter les revendications ou à payer les taxes additionnelles, le rapport d'examen préliminaire international est établi pour la première invention mentionnée au Point 1 ci-dessus.

**Concernant le point V**

**Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration****1 - Il est fait référence aux documents suivants :**

- D1: US-A-6 008 003, 28 décembre 1999
- D2: WO 94/06935 A, 31 mars 1994, cité dans la demande
- D3: Tagliabue E. et al. : "Nerve growth factor cooperates with p185HER2 in activating growth of human breast carcinoma cells." J. Biol. Chem., vol. 275, no. 8, 25 février 2000, pages 5388-5394
- D4: Descamps S. et al. : "Nerve growth factor stimulates proliferation and survival of human breast cancer cells through two distinct signaling pathways." J. Biol. Chem., vol. 276, no. 21, 25 mai 2001, pages 17864-17870
- D5: Descamps S. et al. : "Expression of nerve growth factor receptors and their prognostic value in human breast cancer." Cancer Res., vol. 61, 1 juin 2001, pages 4337-4340
- D6: Descamps S. et al. : "Nerve growth factor is mitogenic for cancerous but not normal human breast epithelial cells." J. Biol. Chem., vol. 273, no. 27, 3 juillet 1998, pages 16659-16662

**2 - Nouveauté - Art. 33(1) et (2) PCT :**

- 2.1 Le document D1 décrit une méthode de diagnostic ou de suivi thérapeutique du cancer du rein par dosage dans des échantillons d'urine de la concentration de protéines solubles dans l'urine telle que le NGF (Exemple 2 ; Figure 3). Le cancer du sein n'est pas mentionné.

Le document D2 divulgue des méthodes de détection et traitement de conditions précancéreuses ou cancéreuses de la prostate par dosage du taux de NGF-R dans un échantillon biologique (biopsie). Le cancer du sein n'est pas mentionné.

Le document D3 démontre une coopération du NGF et de p185HER2 dans l'activation des cellules mammaires cancéreuses. Il est seulement fait mention de la détection de l'expression de trkA mRNA dans cellules cancéreuses, suggérant un rôle du NGF dans la progression du cancer du sein (p. 5391). Le document ne contient pas de suggestion que le NGF puisse être dosé dans un échantillon

biologique.

Le document D4 divulgue la mise en évidence que les cellules mammaires cancéreuses expriment deux NGF-R différents.

Le document D5 décrit la détermination de l'expression de NGF-R mRNA dans des biopsies de tumeurs, et suggère son utilisation à des fins de diagnostic.

- 2.2 Le procédé de diagnostic *in vitro* du cancer du sein par dosage du NGF dans un échantillon biologique objet des revendications 1-16 peut être considéré comme nouveau.

**3 - Activité inventive - Art. 33(1) et (3) PCT :**

- 3.1 Le document D1, qui est considéré comme le document de l'art antérieur le plus proche, décrit la même méthode que les revendications 1-16 de diagnostic de cancer par dosage du NGF mais dans le cas du *cancer de la vessie*.  
Le problème que se propose de résoudre la présente invention peut donc être considéré comme étant une utilisation alternative du dosage du taux de NGF à des fins de diagnostic.
- 3.2 Aucune suggestion n'est présente dans les documents de l'art antérieur disponible de diagnostiquer le cancer du *sein* par détermination de la présence de NGF.  
Le document D6 démontre que le NGF est mitogène pour les cellules de cancer du sein, mais qu'il n'a pas d'effet sur les cellules du sein non cancéreuses. La Demanderesse note que le document D6 "ne suggère en rien que le NGF puisse être utilisé comme marqueur de diagnostic".  
Cependant, la conclusion des auteurs du document D6 est explicitement la suivante :  
"Notre mise en évidence que le NGF est un facteur mitogène pour des cellules de cancer du sein humaines et non pour des cellules épithéliales mammaires normales suggère fortement que ce facteur est impliqué dans la croissance des tumeurs mammaires humaines. Il y a peu d'information actuelle au sujet de l'expression et de la fonction du NGF dans la glande mammaire, et nos données actuelles indiquent la nécessité de poursuivre l'exploration du rôle joué par le NGF dans la carcinogenèse mammaire. Une meilleure compréhension de la fonction du NGF dans le cancer du sein devrait ouvrir de nouvelles perspectives pour la



détection, le pronostic et le traitement de cette pathologie" (p. 16662, col. 1, dix dernières lignes).

Par conséquent, compte tenu de l'information et conclusions obtenues du document D6, l'opinion selon laquelle combiner l'ensemble des caractéristiques exposées dans la revendication 1 relève d'une démarche technique normale pour la personne du métier est maintenue.

Les revendications indépendantes 1 et 16 ne peuvent donc pas être considérées comme impliquant une activité inventive.

- 3.3 Les revendications dépendantes 2-15 ne contiennent aucune caractéristique qui, en combinaison avec celles de l'une quelconque des revendications à laquelle elles se réfèrent, définisse un objet qui satisfasse aux exigences du PCT en ce qui concerne l'activité inventive.

**4 - Application industrielle - Art. 33(1) et (4) PCT :**

L'objet des revendications 1-16 peut être considéré comme susceptible d'application industrielle.

**5 - P-document :**

Puisque les revendications 1-16 jouissent du droit de priorité de la date de dépôt du document de priorité (à savoir le 28 octobre 2002), le document *Dollé et al., Oncogene (2003) 22 : 5592-5601*, publié après la date de priorité, mais avant la date de dépôt de la présente demande, n'est pas considéré comme pertinent.

**Concernant le point VIII**

**Certaines observations relatives à la demande internationale**

1. L'attention de la Demanderesse est attirée sur le fait que les caractéristiques mentionnées après "de préférence" dans les revendications 6, 10 et 15 sont considérées comme des caractéristiques préférentielles qui n'ont pas d'effet limitatif sur les revendications concernées (Art. 6 PCT).

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**